Aus der Universitätsfrauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

IN VITRO STUDIE NEUER HEMMSTOFFE DER UTERUSAKTIVITÄT

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Hans-Dieter Schörner
aus Danzig

Würzburg 1970

Aus der Universitätsfrauenklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Schwalm

IN VITRO STUDIE NEUER HEMMSTOFFE DER UTERUSAKTIVITÄT

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Hans-Dieter Schörner
aus Danzig

Würzburg 1970

Referent: Privatdozent Dr. med. K. H. M o s l e r
Korreferent: Professor Dr. med. H. S c h w a l m

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0005

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Die uterusrelaxierende Wirkung:	
Progesteron	2
Papaverin	2
Benzodiazepine	3
Gasförmige Narkotika	3
Katecholamine	4
Die untersuchten Präparate:	
Dilatol R	5
Th 1165 a	5
Dociton R	7
D 600	8
Methode	12
Medikamentöse Vorbehandlung der Ratte	12
Versuchsaufbau	12
Aufgabenstellung	14
Ergebnisse	15
Der Einfluß auf das oxytocin-stimulierte Ratten-Uterus-Präparat von:	
Th 1165 a	15
Dilatol	25
Dociton	25
Dociton und Th 1165 a	25
D 600	26

Seite

Diskussion 38

Die Verwendung als Wehenhemmer von:

Progesteron 38

Duvadilan R 38

Dilatol R 39

Th 1165 a 39

D 600 40

Th 1165 a und D 600 40

Zusammenfassung 42

Literaturverzeichnis I - VIII

EINLEITUNG

Schon seit langem sucht der Geburtshelfer nach einem Mittel, das ihm ermöglicht, die Wehentätigkeit nach Wunsch zu hemmen. So kann zum Beispiel bei einer drohenden Uterusruptur, die durch Wehenhemmung gewonnene Zeit für Mutter und Kind lebensrettend sein. Andere Indikationen sind vorzeitige Uterusaktivität bei drohendem Abort oder bei drohender Frühgeburt, Placenta praevia Blutungen, Wehensturm bei verschleppter Querlage und der Tetanus uteri. Dazu kommen noch aus dem Gebiet der Gynäkologie eine Reihe von Erkrankungen, die mit Spasmen von Uterus und Tuben einhergehen und für welche bis heute nur wenig befriedigende Maßnahmen vorhanden sind. Hierzu gehören in erster Linie die spastische Dysmenorrhoe und entzündliche Erkrankungen von Tuben und Uterus (Baumgarten 1968). Den Schwerpunkt des therapeutischen Bemühens bildet aber wohl die Hemmung der zu früh einsetzenden Wehentätigkeit bei drohender Frühgeburt. Noch heute beträgt der Anteil der Frühgeburten an der Gesamtgeburtenzahl in den zivilisierten Staaten etwa 6 - 10%. Nur 30% dieser zu früh geborenen Kinder überleben die ersten Lebenstage, d.h. von 100 Neugeborenen sterben 5 - 6 Kinder an den Folgen von Unreife oder Untergewichtigkeit. Hinzu kommt, daß ein hoher Prozentsatz der überlebenden Frühgeburten cerebrale Schädigungen und Epilepsieanfälligkeit nach überstandenem Atemnotsyndrom aufweisen (Schwalm 1959, 1960, Mosler 1969 a).

Seit geraumer Zeit sind Kliniker und Pharmakologen darum bemüht, Mittel zu finden, um die hohe Zahl der Sterbefälle ante, intra und post partum zu reduzieren.

Es ist eine größere Zahl wehenregulierender Stoffe bekannt. Bisher ist aber noch kein Hemmstoff gefunden worden, der der spezifischen Wirkung des Hypophysenhinterlappenhormons Oxytocin an-

nähernd gleichkommt.

Diejenigen Pharmaka, die bisher in die Klinik Eingang gefunden haben, zeigen in vertretbarer Dosierung nur einen schwachen tokolytischen Effekt und lösen meistenteils Nebenwirkungen an anderen Organen aus.

PROGESTERON

Man hat jahrzehntelang versucht, die uterine Muskelarbeit mit Progesteron zu blockieren. Schwalm und Mosler (1965) konnten zwar am isolierten Uterusprăparat zeigen, daß Progesteron in der höchstmöglichen, wasserlöslichen Konzentration (10^{-5} g/ml) wehenhemmend wirkt, doch kommen diese Konzentrationen in vivo nicht vor. Niedrige Konzentrationen steigern sogar die Uterusaktivität (Dietel 1967, Böhme 1970).
Nach Pearlman (1957) hat zugeführtes Progesteron im zirkulierenden Blut nur eine Halbwertszeit von zwei Minuten. Außerdem stellten Davis, Plotz und Lupu (1960) fest, daß exogenes Progesteron zum größten Teil im Fettgewebe deponiert wird. Dazu kommt noch, daß 99% des Progesterons bei intravenöser Gabe an Serumeiweiß gebunden (Westphal 1955) und somit möglicherweise inaktiviert wird (Schwalm, Mosler 1965). Neuerdings haben Bengtsson*(1970) und Baumgarten*(1970), von einander unabhängig, während des Zyklus der Frau eine Steigerung der Uterusaktivität in der Progesteronphase gemessen. Die Zufuhr kleiner Gestagenmengen in Ovulationshemmern bewirkte eine Steigerung der Uterusaktivität auch in der ersten Zyklushälfte. Hieraus ergibt sich, daß die Konzentration von Progesteron nicht auslangt, um das Myometrium ruhigzustellen. Ein Versagen der Progesterontherapie ist damit möglicherweise zu erklären.

* Persönliche Mitteilung (Mosler).

PAPAVERIN

Das Spasmolytikum Papaverin hat seinen Angriffspunkt direkt an der glatten Muskelzelle. Es leitet sich wie das Morphin vom Isochinolin ab. In genügend hoher Dosierung weist es einen wehenhemmenden

und besonders spasmolytischen Effekt am Uterus auf. Für die Geburtshilfe aber ist diese Dosierung zu hoch, da dann die Nebenwirkungen, wie Darmatonien, Blutdruckabfall, Nausea und Erbrechen zu schwer ins Gewicht fallen. Hinzu kommt, daß es wie das Morphin, Dolantin und das Mischpräparat Pantopon wegen der atemdepressorischen Eigenschaften geradezu kontraindiziert ist (Hüter 1968).

BENZODIAZEPINE

Berger (1963) hat über die uterusrelaxierende Wirkung der Benzodiazepine Librium^{R} und Valium^{R} berichtet. Beide Präparate besitzen am tierischen und menschlichen Gewebe toko- und tonolytische Eigenschaften. Um Uterusrelaxation hervorzurufen sind aber so hohe Dosen nötig, daß sie dann zu einem fatalen Effekt führen. Auf die Nebenwirkungen im uterusrelaxierenden Bereich hat Mosler (1963) hingewiesen. Eine gänzliche Aufhebung einer kräftigen Wehentätigkeit bei der Geburt kann unterhalb der Toxizitätsgrenze kaum erwartet werden. Baumgarten (1968) und Wolff (1968) bestätigen diese Ergebnisse.

GASFÖRMIGE NARKOTIKA

Nach Hüter (1968) sollen die gut uteruswirksamen Inhalationsnarkotika Äther und Chloroform nicht mehr verwandt werden. Äther wegen postnarkotischen Erbrechens, Pneumoniegefahr und mütterlicher Exzitation mit Gefahr für das Kind, und Chloroform wegen geringer therapeutischer Breite, Gefahr der Herz- und Leberschädigung und Phosgenentstehung. Hüter empfiehlt zur therapeutischen und prophylaktischen Kurzzeitmedikation während Operationen in gravitate das Halothan. Die Hauptwirkung ist die sofortige Ruhigstellung der Wehentätigkeit schon bei relativ geringer Narkosetiefe. Als Nebenwirkung tritt Bewußtseinsverlust ein, was jedoch bei Operationen erwünscht ist.

Bei Überdosierung müssen als Nachteile erwähnt werden: Blutdruckabfall auf Grund peripherer Vasodilatation, Myokardbelastung, gelegentliche Bradykardie, Herzirregularitäten und Atemdepression.

Besprechung der Präparate, mit denen wir unsere Versuche durchführten:

Th 1165 a	(Testsubstanz)	Boehringer (Ingelheim)
Dilatol R	(Freiname Nylidrin)	Tropon
Dociton R	(Freiname Propranolol)	Rhein-Pharma
D 600	(Testsubstanz)	Knoll

KATECHOLAMINE

Die Trennung adrenerger Rezeptoren in Alpha- und Beta-Rezeptoren geht auf Ahlquist (1948) zurück. Die Stimulierung der Alpha-Rezeptoren zeigen vorwiegend erregende Funktion, während die Beta-Rezeptoren meist hemmende Wirkung haben, wie zum Beispiel Vasodilatation und Hemmung der glatten Muskeln von Uterus und Bronchien. So hat Willems (1966) das Vorkommen eines alpha- und beta-adrenergen Rezeptors in Oestradiol und Allyl-Oestrenol stimulierten Kaninchen-Uterus nachweisen können. Stimulierung des Alpha-Rezeptors bewirkt verstärkte Motilität, Stimulierung des Beta-Rezeptoren Hemmung der Uterusaktivität. Zur gleichen Folgerung kommt auch Diamond (1966), der mit isolierten, oestrogenvorbehandelten Rattenuteri gearbeitet hat.

Als erstes beta-adrenerges Katecholaminderivat wurde Isoxsuprine (Duvadilan R) zur Therapie der vorzeitigen Wehenhemmung (Bishop u. Wouteresz 1961, Hendricks, Cibils, Pose u. Eskes 1961) eingesetzt. Die hemmende Wirkung wurde in vitro von Lish (1960), Bravo (1961) u.a. untersucht. Wegen der kardiovaskulären Nebenwirkungen, wie Hypotonie und Tachykardie, kann es nicht immer ausreichend hoch dosiert werden (Mosler, Schwalm 1963, Cretius, Zimmermann, Standienda 1967, Hüter 1968, Kepp und Wolff 1967).

DILATOL ^{R}

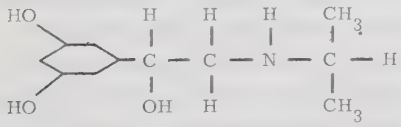
Von den Beta-Rezeptorenstimulatoren zeigte das Nylidrin (Dilatol ^{R}) im Tierversuch, verglichen mit den Substanzen der Spasmolytika, in der geringsten Konzentration den stärksten Effekt (Schwalm und Mosler 1965). Hüter und Wolff empfehlen das Dilatol ^{R} als bisher einziges Mittel zur therapeutischen Langzeitmedikation bei vorzeitiger Wehentätigkeit und zur prophylaktischen Langzeitmedikation während und nach Operationen in gravitate. Aber auch beim Dilatol ^{R} sind oft Dosen notwendig, die Nebenwirkungen hervorrufen. So setzt relativ früh subjektive Symptomatik mit Angst, Übelkeit und Schweißausbrüchen ein. In einigen Fällen tritt ausgeprägte Tachykardie und Hypotension ein. Sinkt der mütterliche Blutdruck extrem ab, so kann es zu einer funktionellen Placentainsuffizienz kommen, die beim Feten zu einer prognostisch ungünstigen Bradykardie führt.

Th 1165 a

Ein weiterer Beta-Rezeptorenstimulator ist die Testsubstanz Th 1165 a, die bei Boehringer (Ingelheim) von Thomä und Mentrup synthetisiert wurde. Es ist eine Weiterentwicklung des Orciprenalins (Alupent ^{R}).

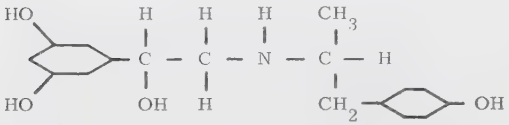
Alupent ^{R}

1 - (3,5 Dihydroxylphenyl) - 2 - isopropylamino - aethanol



Th 1165 a

3,5 Dihydroxy - alpha (((p - hydroxy - alpha methyl = phenäthyl) amino) - methyl) benzyl - Alkohol, hydrobromid



· HBr

Pharmakologisch weist das Th 1165 a als beta-adrenerges Sympathomimetikum ähnliche Wirkungen auf wie das Aludrin®. Als Alupent®-Derivat zeigt es im Vergleich zum Aludrin® größere Stabilität, längere Wirkungsdauer, orale Resorbierbarkeit und eine geringe Blutdrucksenkung. Ein günstiger Aspekt ist eine gewisse Differenzierung von Herz- und Bronchialwirkung. Bei Dosen, die eine gute bronchiolytische Wirkung aufweisen, wird das Herz weniger stimuliert und wirkt daher nach höheren Dosen weniger kardiotoxisch.

Die Hauptwirkung von Th 1165 a besteht in einer intensiven Bronchospasmolyse. Da es als beta-stimulierendes Sympathomimetikum positiv-inotrope, positiv-chronotrope und positiv-dromotrope Herzwirkung aufweist, hat es bei i.v.-Infusionen Herz-Kreislauf-Wirkungen, die die Therapie bei Herz-Überleitungsstörungen ermöglichen. Bei höherer Dosierung kommt es zur Pulsfrequenzsteigerung und zu einer geringen systolischen Blutdruckerhöhung bei diastolischer Blutdrucksenkung. Als Nebenwirkungen können Unruhe, Zittern, Wärmegefühl, Schweißausbruch und Herzklopfen auftreten.

Brugger und Salvá (1968) haben den Antagonismus von Th 1165 a auf die Oxytocinkontraktion am isolierten Rattenuterus untersucht.

Sie stellten fest, daß der Antagonismus von Th 1165 a und Oxytocin nicht kompetitiv ist. Im Dosis-Vergleich zum Alupent R ist das Th 1165 a 7,06 - 7,42 mal stärker wirksam.

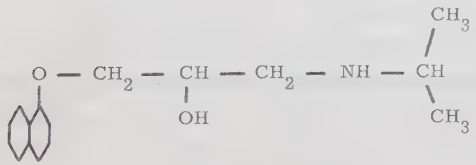
Von Olivé (1968) wurde die Testsubstanz Th 1165 a an Graviden untersucht. Es zeigte sich, daß dieses Sympathomimetikum ein wirksamer Uterus-Inhibitor ist mit starker und schneller Wirkung bei i.m. Applikation und i.v.-Infusion. Wenig Wirksamkeit zeigte es bei oraler Gabe. Als Nebenwirkung trat am häufigsten Tachykardie auf. Seltener zeigte sich eine Hypotension. Sie tritt erst bei hohen Dosen auf, die aber meist nicht notwendig sind. Nebenwirkungen auf den Fetus wurden nicht beobachtet.

DOCITON R

Das Dociton R (Propranolol) gehört pharmakologisch zu den beta-adrenergen Sympathomimetika. Es setzt wie Dichlorisoproterenol die Beta-Rezeptoren außer Kraft. Propranolol gilt augenblicklich als der am meisten spezifische und nebenwirkungsfreie Beta-Blocker (Gersmeyer und Spitzbarth 1967). Es hat mit der chemischen Struktur stimulierender, beta-adrenerger Sympathomimetika große Ähnlichkeit, durch den aromatischen Ring und die aminoalkoholische Seitenkette (Lydtin 1969).

DOCITON R

1 - Isopropylamino - 3 (1 - naphthyloxy) - propan - 2 ol



Nach Lydtin (1969) und Karges (1969) handelt es sich beim gleichzeitigen Angriff von Beta-Rezeptorenblockern und stimulierenden Beta-Sympathomimetika um einen kompetitiven Antagonismus. Wie Hauschild (1967) an isolierten Uruspräparaten vom Mensch, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratte gezeigt hat, vermögen Beta-Adrenolytika die Oxytocinwirkung nicht zu verändern.

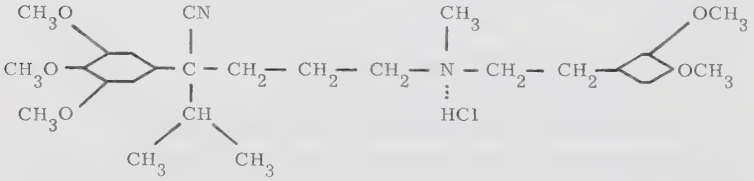
Als Indikationsgebiet des Docitons^{R} kommen Herzrhythmusstörungen, muskular-subvalvuläre Aortenstenosen, Phaeochromozytom, Herzrhythmusstörungen bei Narkose und Lokalanaesthesie in Frage.

D 600

Einen anderen Wirkungsmechanismus besitzt die Testsubstanz D 600, und zwar hat sie, wie das Papaverin, eine muskulotrop-relaxierende Wirkung. Beim D 600 handelt es sich um ein Verapamil-Derivat (Verapamil - Isoptin^{R}).

D 600

5 - Methyl - 4 - cyan - 4 (3,4,5 trimethoxyphenyl) - 1 - ((N - methyl - N - beta - (3,4 - dimethoxyphenyläthyl)) - aminohexan - Hydrochlorid



Haas und Busch (1967, 1968) haben die pharmakologische Wirkung des

D 600 zuerst beschrieben.

Das D 600 senkt an Ratten, Hunden und Katzen bei intravenöser und peroraler Zufuhr den Blutdruck. Bei einer i.v.-Applikation mit der Dosis 0,05 - 0,1 mg/kg ist die untere Grenzschwelle erreicht. Eine Gabe von 5 mg/kg D 600 senkt den Blutdruck für ca. 5 Stunden. Bei chronisch hypertonen Ratten haben wir bei oraler Gabe von 5 mg/kg eine Wirkungsdauer von etwa 6 - 9 Stunden (Knoll AG).

Der Blutdruckabfall geschieht im wesentlichen auf Kosten des diastolischen Druckniveaus. Zur Senkung des systolischen Niveaus werden etwas größere Dosen benötigt. Im peripheren Kreislauf zeigt sich eine Zunahme der Durchblutungsgröße. Eine Abnahme des peripheren und elastischen Widerstandes ist zu vermerken. D 600 gehört nicht, wie früher vermutet wurde, zu den Beta-Rezeptorenblockern. Es zeigt zusätzlich zu seinen blutdrucksenkenden Effekten, die auf seiner papaverinähnlichen Eigenschaft und einer antiadrenergen Komponente beruhten, koronargefäßerweiternde, antifibrillatorische und stoffwechselgünstige Eigenschaften.

Die sympathische Komponente beruht wohl auf einer Abschirmung sowohl der Alpha- wie Beta-Rezeptoren, wodurch der blutdrucksteigernde Effekt von Noradrenalin abgefangen wird. Als Indikationen kommen alle Formen der Hypertonie in Frage.

Nach Fleckenstein (1969 b) können diese Substanzen auf übersteigerte mechanische Herzaktivität regulierend wirken. Vor allem, wenn der kardiale Sauerstoffbedarf über den Koronarkreislauf nicht mehr genügend gedeckt werden kann.

Das D 600, der nächste Verwandte von Verapamil (Isoptin^{R}), auch unter dem Freinamen Iproveratril bekannt, ist nach Fleckenstein (1967) der spezifischste und stärkste Inhibitor der elektro-mechanischen Koppelung.

Wie Fleckenstein und Mitarbeiter (1969 a, c) zunächst an Myokardfasern zeigen konnten, lassen diese Substanzen den bioelektrischen Erregungsprozeß unbeeinflüßt. Vielmehr kommt es zur Blockierung der Funktion der Ca-Ionen, die als Mittler zwischen Erregung und Kontraktion der Muskelfasern aufzufassen sind. Eine Abnahme der Ca-Ionen an der Muskelzelle bedeutet: Verminderung der ATP-Spaltung, der Kontraktionskraft, Kontraktionsgeschwindigkeit und Senkung des Sauerstoffverbrauchs pro Kontraktion. Die gleichen Ergebnisse erbrachten Untersuchungen an isolierten Uteri von virginellen Ratten.

Bei geringen Dosen von D 600, Iproveratril und Prenylamin kommt es zu einer typischen Blockierung der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse. Dabei hat sich das D 600 in den Versuchen am isolierten Ratten-Uterus als stärkster Ca-Ionen Antagonist erwiesen. Die Kalium-Kontraktur des Ratten-Uterus in Tyrodelösung, mit einer Ca-Ionen Konzentration von 0,45 mM/l, ließ sich bei einer Konzentration von 1×10^{-7} g/ml D 600 auf die Hälfte reduzieren. Wurde der Ca-Gehalt der Tyrodelösung verringert, steigerte sich die Wirksamkeit des D 600. Ein umgekehrter Effekt tritt auf, wenn der Ca-Gehalt der Tyrodelösung erhöht wird.

Die gleichen Ergebnisse zeigte das D 600 nach Depolarisation der glatten Muskelzelle durch kathodische Gleichstrom Applikation, Oxytocin, Acetylcholin, Carbaminoylcholin und Bariumchlorid.

Von größtem Interesse war dabei die Beeinflussung des D 600 auf die Oxytocin-Kontraktur. Bei einer Oxytocin-Dosis von 3 Internationalen Einheiten / 100 ml Badflüssigkeit, wurde in der Tyrodelösung mit 0,45 mM Ca^{++}/l, die Uteruskontraktur durch die Substanz D 600 bei etwa 5×10^{-7} g/ml durchschnittlich auf 50% reduziert.

Weiterhin hat Fleckenstein festgestellt, daß Papaverin den gleichen Wirkungsmechanismus wie Isoptin ^{R}, Prenylamin und D 600 besitzt. Das Papaverin ist aber in oxytocinhaltiger Tyrodelösung 10 - 15 mal

schwächer wirksam. Unterdrückt Isoptin ^{R} und Prenylamin durch KCl, Oxytocin und Bariumchlorid provozierte Uteruskontrakturen etwa in gleichen Dosisbereichen wie D 600, so wirkt die Substanz D 600 ca. 10 - 20 mal stärker auf Spontankontraktionen des Uterus. Im Vergleich zum Papaverin wirkt das D 600 am spontan tätigen Uterus der Ratte sogar hundertmal stärker.

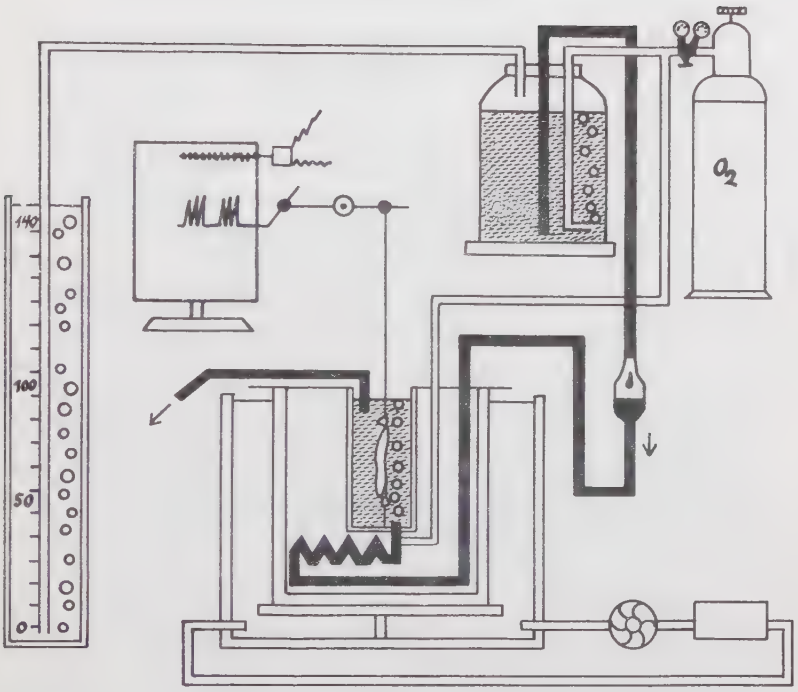
METHODE

Für die Untersuchungen dienten isolierte Ratten-Uteri eines weißen Inzuchtstammes. Das Gewicht der Tiere betrug zwischen 180 und 340 g.

Den Ratten wurden 24 Stunden vorher 5×10^{-5} g Progynon ^{R}, gelöst in Erdnußöl, subkutan verabreicht. Am nächsten Tag wurden die Tiere durch Genickschlag getötet und nach Durchschneiden der Halsschlagader ausgeblutet. Anschließend öffneten wir die Bauchhöhle. Der Uterus wurde rasch entnommen und in einer mit Tyrodelösung gefüllten Petrischale von anhängendem Bindegewebe befreit. Darauf wurden die beiden Uterushörner am cervicalen Ende voneinander getrennt. Jedes der beiden Uterushörner besaß eine durchschnittliche Länge von 3,2 cm. Sie wurden an ihren Enden mit je einem Faden fixiert und dann sofort in das Organbad des modifizierten Magnus-Kehrer-Apparates vertikal eingebracht (Darst. 1). Das untere Ende des Präparates wurde mit dem Faden am Boden des Gefäßes befestigt, das obere Ende wurde mittels des Fadens an einem über dem Versuchsgefäß befindlichen Hebel fixiert. Der andere Hebelarm führte zu einem Rußkymographion. Das Hebelsystem, das im Verhältnis 1 : 4 die Kontraktionen auf dem Rußkymographion registrierte, dehnte den Muskel mit einem Gewicht von 1 g vor. Das Rußkymographion war mit einem Zeitgeber versehen, der jede Minute auf der Kurve registrierte.

Das Organbad hatte eine Größe von 10 ml. Die Tyrodelösung, die ständig auf einer Temperatur von 37^{o} C gehalten wurde, hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 8,0 g; KCl 0,4 g; CaCl 0,2 g; MgCl 0,1 g; $NaHCO_3$ 1,0 g; NaH_2PO_4 0,05 g; Glukose 2,0 g; in 1000ml Aqua dest.. Das Badgefäß wurde ständig von ca. 3,5 ml/min sauerstoffreicher, frischer Tyrodelösung durchströmt. Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr gewährleistete eine annähernd sauerstoffgesättigte Lösung.

Die Uteri der mit Progynon ^{R} vorbehandelten Ratten zeigten meistens



Darst. 1: Modifizierte Magnus-Kehrer-Apparatur.
Das Organbad, das beständig mit frischer, sauerstoffreicher Tyrodelösung durchströmt wurde, faßte 10 ml. Auf dem Rußkymographion wurden die Kontraktionen aufgezeichnet.

keine spontane Arbeit. Um eine regelmäßige Uteruskontraktion zu erzielen, gaben wir in die Tyrodelösung Oxytocin (Syntocinon R). In einigen Fällen setzte die Kontraktion des Uterus bereits bei einer Oxytocinkonzentration von 0,01 mE/ml ein, manchmal waren bis zu 0,1 mE/ml notwendig. Die Testsubstanzen wurden direkt in das Organbad gegeben.

Mit dieser Versuchsanordnung haben wir

1. die prozentualen Aufhebungen der regelmäßigen Oxytocin-Kontraktion des Ratten-Uterus durch Th 1165 a bestimmt,
2. mit Dilatol R Vergleichsversuche durchgeführt,
3. die Wirkung des Dociton R untersucht.
   a) Die Eigenwirkung auf den oxytocinstimulierten Uterus.
   b) Den Einfluß des Docitons R auf die Substanz Th 1165 a.
4. die Substanz D 600 am regelmäßig kontrahierenden Uterus untersucht. Weiterhin den Einfluß des Docitons R auf die Testsubstanz D 600.
5. die gemeinsame Wirkung der Substanzen D 600 und Th 1165 a unter gleichen Versuchsbedingungen getestet.

ERGEBNISSE

Der Einfluß auf das oxytocin-stimulierte Ratten-Uterus-Präparat von:

1. Th 1165 a :

Bei allen Versuchen hatten wir eine solche Oxytocin-Konzentration gewählt, daß der Uterus regelmäßige submaximale Kontraktionen ausführte, und daß die einzelnen Kontraktionen annähernd gleich stark waren. Hierzu war eine Oxytocinmenge von durchschnittlich 0,05 mE/ml in der Tyrodelösung notwendig.

Kontrahierte sich der Uterus regelmäßig, wurde das Th 1165 a hinzugegeben. Bei einer Organbad-Konzentration von 1×10^{-10} g/ml Th 1165 a trat eine beginnende Auflösung der Kontraktion ein. In einigen Fällen war bei dieser Konzentration allerdings noch kein Effekt feststellbar. Im Mittel war noch eine Kontraktion von 88,5% zu verzeichnen (Vollständige Kontraktion = 100%). Bei Gabe von 1×10^{-10} g/ml Th 1165 a war die Hemmung nur an einer einzigen Kontraktion zu beobachten. Schon die nächste Zusammenziehung des Muskels hatte die ursprüngliche Stärke wieder erreicht.

Eine 50% Hemmung der Muskelverkürzung lag bei einer Badkonzentration zwischen 2×10^{-10} g/ml und 3×10^{-10} g/ml Th 1165 a. Bei 2×10^{-10} g/ml erhielten wir einen Mittelwert von 55,9% und bei 3×10^{-10} g/ml Th 1165 a 40,6% Uteruskontraktion, wobei die Ausgangswerte bei ständigem Zufluß von frischer Tyrodelösung bereits nach durchschnittlich 7 min wieder erreicht waren. Die Konzentration von 5×10^{-10} g/ml Th 1165 a zeigte 28,5% und bei 9×10^{-10} g/ml waren 3,2% Kontraktionshöhe zu verzeichnen, wobei der Uterus nach 8 min, beziehungsweise nach 9 min die ursprüngliche Arbeit wieder leistete.

Die Badkonzentration von 1×10^{-9} g/ml Th 1165 a zeigte für durchschnittlich 2 min keine Kontraktion und erreichte nach ca. 10 min den Ausgangswert wieder. Schließlich hörte die Muskelarbeit bei 3×10^{-9} g/ml Th 1165 a für ca. 3 min auf und erreichte nach ca. 12 min wieder den alten Wert.

Die Abbildungen 1 - 6 zeigen die Wirkung des Th 1165 a bei verschiedenen Konzentrationen auf den durch Oxytocin erregten Muskel. Die Ordinate zeigt die Kontraktionslänge des Uterus in Zentimetern und die Abzisse die Badkonzentration von Th 1165 a in g/ml im Augenblick der Zugabe. Im oberen Teil der Abbildungen ist die Zeitangabe in Minuten aufgezeichnet.

Die Darstellungen 2a und b zeigen, daß im Koordinatenkreuz bei Auftragung auf Millimeterpapier die Kontraktionshöhen bei verschiedenen Th 1165 a Dosen eine Parabel ergeben, während auf Logarithmuspapier die Verbindungslinie eine Gerade ist.

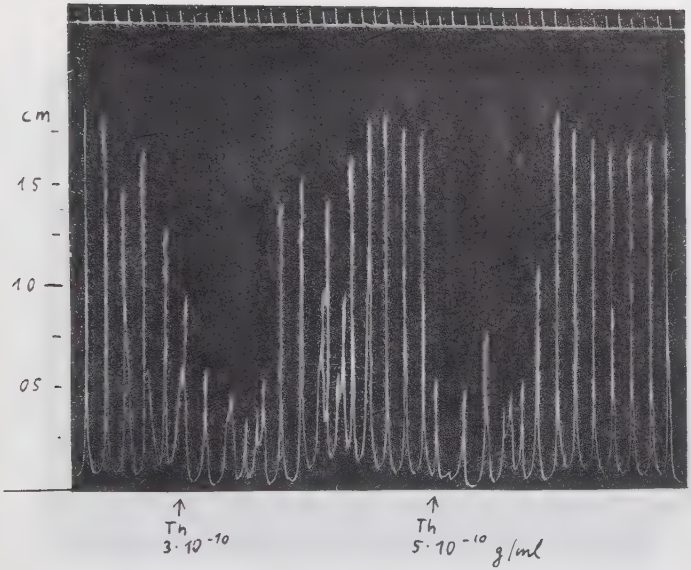


Abb. 1: Der Einfluß der Testsubstanz Th 1165 a (3×10^{-10} und 5×10^{-10} g/ml) auf die durch Oxytocin stimulierte Kontraktion des isolierten Ratten-Uterus in Tyrodelösung. Die Ordinate zeigt die Kontraktionshöhe des Muskels. Im oberen Bildrand Zeiteinteilung in Minuten.

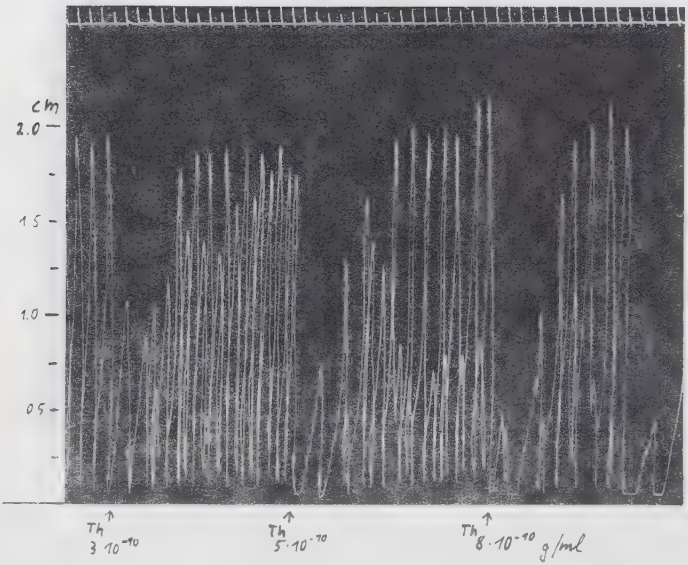


Abb. 2: Versuchsbedingungen wie bei Abb. 1. Th 1165 a Konzentrationen: 3×10^{-10}, 5×10^{-10} und 8×10^{-10} g/ml.

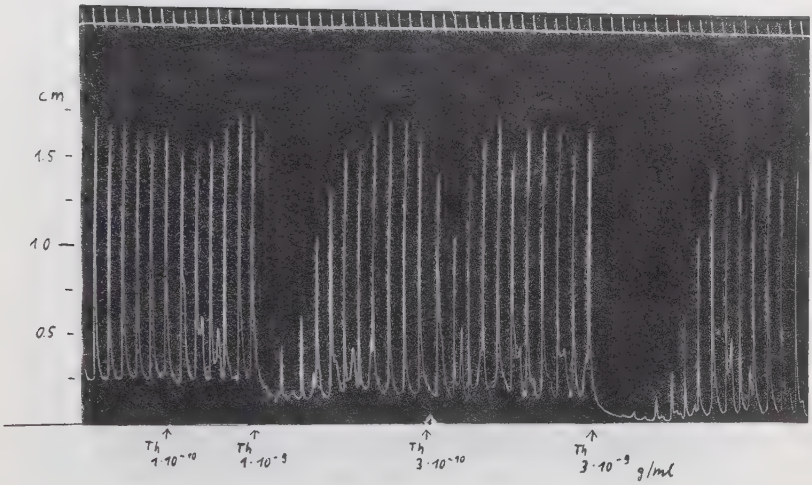


Abb. 3: Versuchsbedingungen wie bei Abb. 1. Th 1165 a Konzentrationen: 1×10^{-10}, 1×10^{-9}, 3×10^{-10} und 3×10^{-9} g/ml.

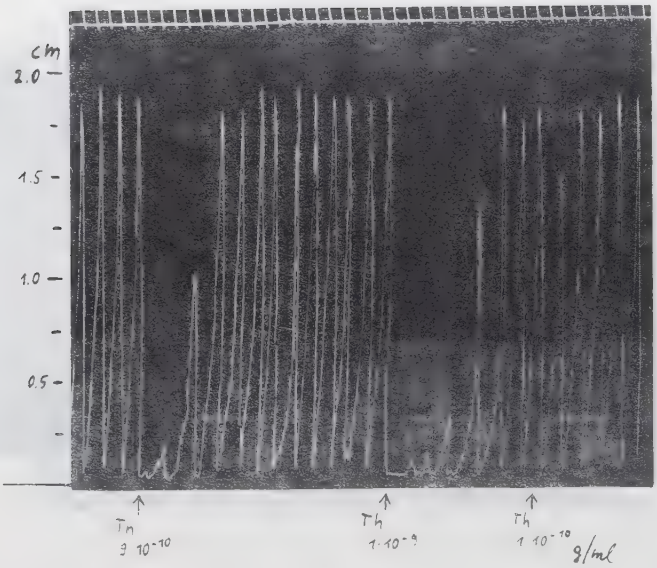


Abb. 4: Versuchsbedingungen wie bei Abb. 1. Th 1165 a Konzentrationen: 9×10^{-10} , 1×10^{-9} und 1×10^{-10} g/ml.

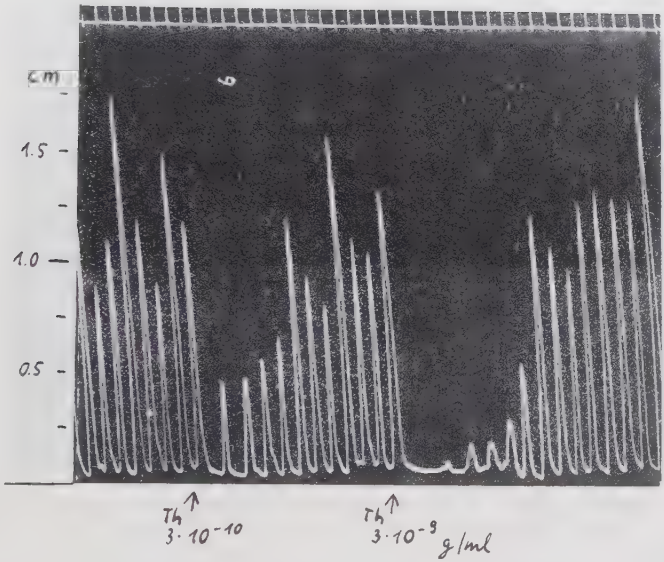


Abb. 5: Versuchsbedingungen wie bei Abb. 1. Th 1165 a Konzentrationen: 3×10^{-10} und 3×10^{-9} g/ml.

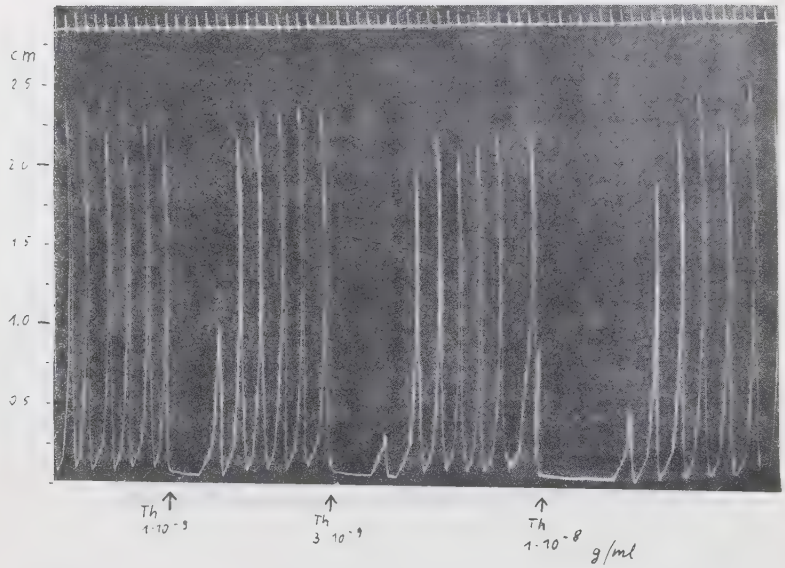
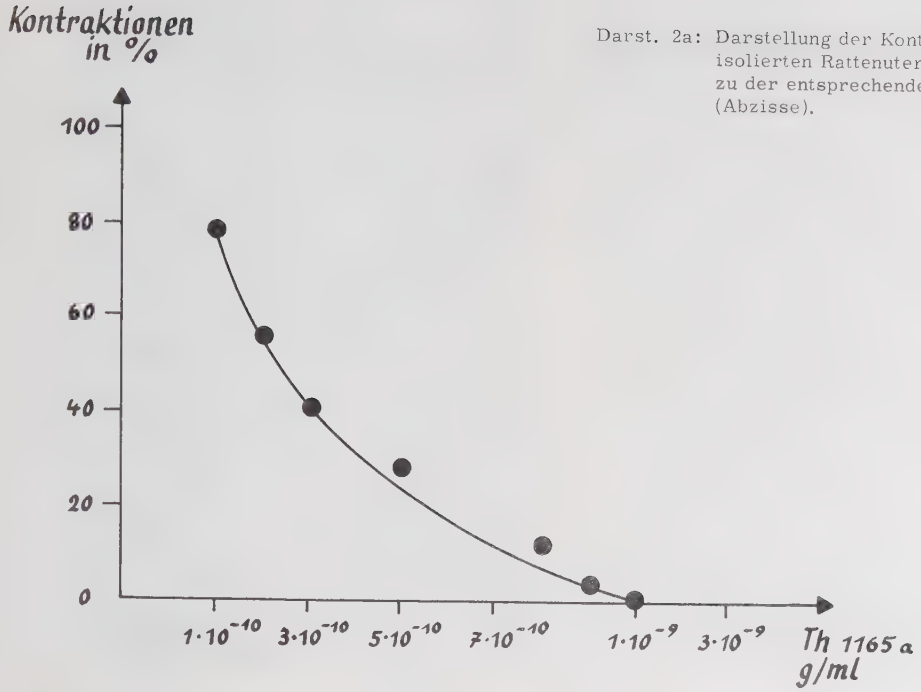
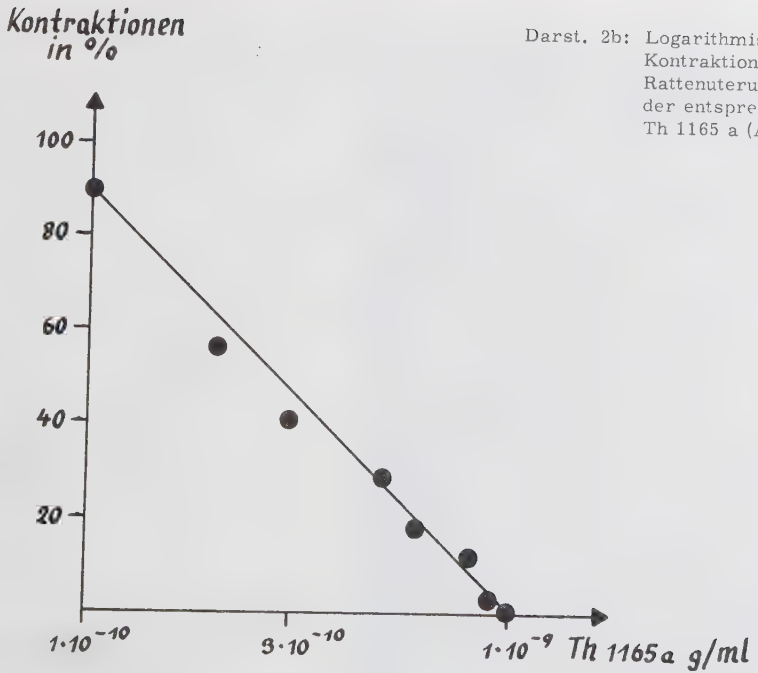


Abb. 6: Versuchsbedingungen wie bei Abb. 1. Th 1165 a Konzentrationen: 1×10^{-9} , 3×10^{-9} und 1×10^{-8} g/ml.



Darst. 2a: Darstellung der Kontraktionshöhe des isolierten Rattenuterus in % (Ordinate), zu der entsprechenden Dosis von Th 1165 a (Abzisse).



Darst. 2b: Logarithmische Darstellung der Kontraktionshöhe des isolierten Rattenuterus in % (Ordinate), zu der entsprechenden Dosis von Th 1165 a (Abzisse).

2. DILATOL

Beim Dilatol bekamen wir unter gleichen Versuchsbedingungen mit einer Konzentration von 1×10^{-8} g/ml eine Kontraktionshöhe von durchschnittlich 8%. Die Zeitdauer bis zum Wiedereintritt der regelmäßigen Ausgangsarbeit betrug im Mittel 15 min. Bei 3×10^{-8} g/ml Dilatol ^{R} Badkonzentration kam es zu einer totalen Hemmung, die ca. 4 min dauerte. Abb. 7 und 8.

Im Vergleich zum Th 1165 a trat die Wirkung des Dilatols ^{R} nicht so prompt ein. Bei Th 1165 a Dosen mit totaler Hemmung waren sofort nach der Zugabe keine Muskelerregungen mehr zu verzeichnen; sie hatten aber bald den Ausgangswert wieder erreicht. Abb. 5 und 6. Beim Dilatol ^{R} dagegen trat die Einstellung der Muskelarbeit, auch bei hohen Dosen, erst allmählich ein. Weiterhin zeigte sich, daß Dilatol ^{R} schwerer auswaschbar und damit länger wirksam ist. Außerdem wurde bei Th 1165 a bereits mit einer um mehr als eine Zehnerpotenz kleineren Dosis totale Hemmung erreicht.

3. DOCITON

Zunächst haben wir festgestellt, daß das Dociton ^{R} (Propranolol) die Oxytocinwirkung nicht verändert. Allerdings kann es bei einer Konzentration von 3×10^{-5} g/ml zur Hemmung der Muskelarbeit kommen. Die Aufhebung der Kontraktion bei dieser Dosis kann durch Kummulation hervorgerufen worden sein, denn das Dociton ^{R} hat eine langdauernde Wirkung.

4. DOCITON und Th 1165 a

Anschließende Gabe von 5×10^{-10} g/ml Th 1165 a (normalerweise 71% Aufhebung der Kontraktion) zeigte keine Wirkung. Abb. 9 und 11. Schon bei einer Vorgabe von 1×10^{-8} g/ml Dociton^{R} war eine deutliche Aufhebung der Hemmung von Th 1165 a (1×10^{-3} g/ml) zu verzeichnen. Abb. 10. Bei einer Dosis von 1×10^{-7} g/ml Dociton ^{R} zeigte auch eine

10-fach höhere Th 1165 a Dosis keinen Effekt. Die lang andauernde Wirkung des Docitons ^{R} konnte auch bei dieser Dosis gezeigt werden. Zweimalige Gabe von Th 1165 a nach je 18 min konnte die Muskelarbeit nicht beeinflussen. Abb. 11.

Wurde auf Th 1165 a Applikation sofort das Dociton ^{R} gegeben, so zeigte sich eine raschere Aufhebung der Th 1165 a Wirkung. Abb. 12.

5. D 600

Das D 600 zeigte bei einer Badkonzentration von 1×10^{-7} g/ml eine durchschnittliche Kontraktionshöhe von 22,5%. Bei 3×10^{-6} g/ml D 600 war eine totale Hemmung der Muskelarbeit festzustellen. Die Wirkung des D 600 trat später auf als beim Th 1165 a und dem Dilatol ^{R}. Der volle Effekt war erst nach einer Latenzzeit zu vermerken. Dafür war die Wirkung von langer Dauer. Abb. 15 und 16.

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen, daß die Vorgabe von Dociton ^{R}, im Gegensatz zum Th 1165 a, keinen Einfluß auf die D 600 Wirkung besitzt. Ein Beweis, daß der Wirkungsmechanismus ein anderer als beim Th 1165 a ist.

Nun interessierte uns noch die Frage, wie sich das Th 1165 a bei beginnender D 600 Hemmung verhält. Wie die Abbildungen 19 und 20 deutlich zeigen, trat nach Th 1165 a Gabe, bei vorheriger D 600 Applikation, ein weiterer inhibitorischer Effekt auf.

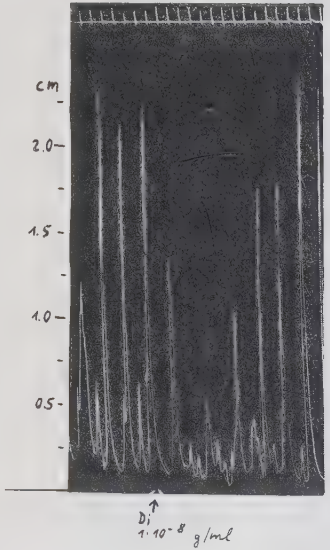


Abb. 7: Das Verhalten des Uterus bei einer Dilatol ^{R} Badkonzentration von 1×10^{-8} g/ml.

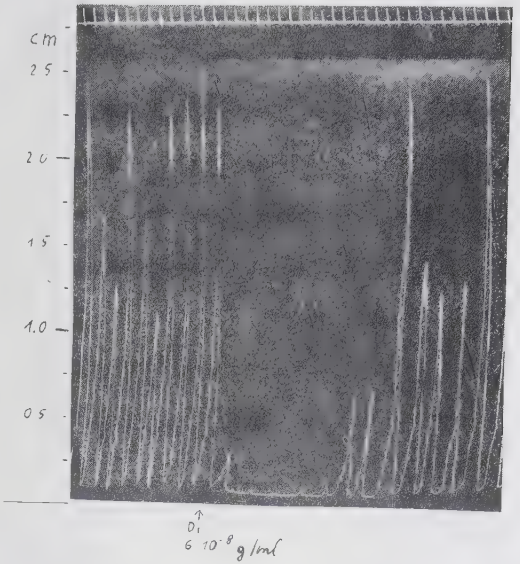


Abb. 8: Wie bei Abb. 7. Dilatol ^{R} Konzentration: 6×10^{-8} g/ml.

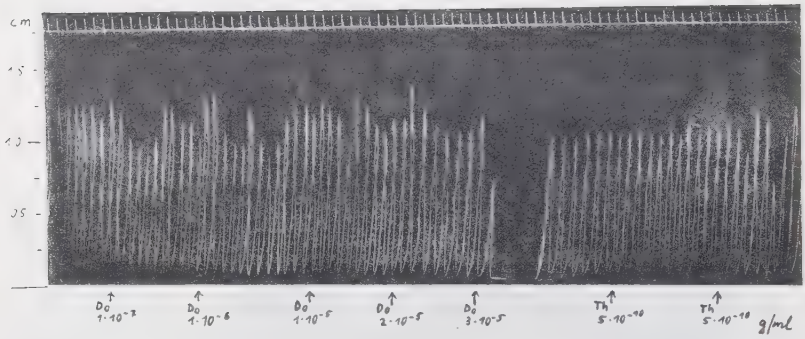


Abb. 9: Die Abbildung zeigt, daß das Dociton ^{R} keinen Einfluß auf den oxytocinstimulierten Uterus besitzt. Bei einer Dosis von 3 x 10^{-5}g/ml Dociton ^{R} kann es zur Aufhebung der Kontraktionen kommen. Anschließende zweimalige Gabe von Th 1165 a (5 x 10^{-10}g/ml) zeigte keine Wirkung.

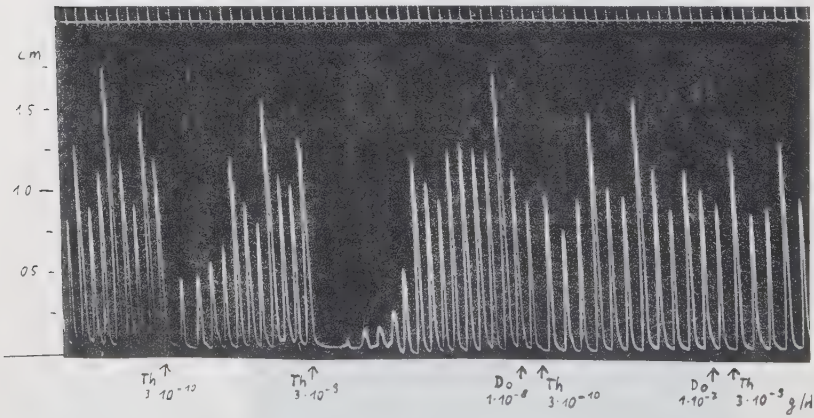


Abb. 10: Die Abbildung zeigt zunächst den Einfluß von Th 1165 a (3 x 10^{-10} und 3 x 10^{-9}g/ml) auf das Präparat. Anschließende Dociton ^{R}- Vorgabe (1 x 10^{-8}g/ml und 1 x 10^{-7}g/ml) zeigt eine fast vollständige Aufhebung der Hemmwirkung von Th 1165 a (3 x 10^{-10} und 3 x 10^{-9}g/ml).

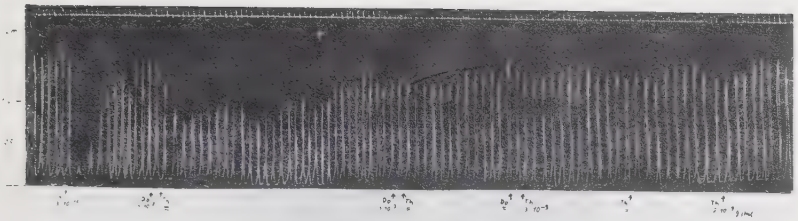


Abb. 11: Die Wirkung von Th 1165 a bei einer Konzentration von 3 x 10^{-10} g/ml. Dociton ^{R}- Vorgabe zeigt bei gleicher Dosis 60% Kontraktionshöhe. Eine Dociton ^{R}- Konzentration von 1 x 10^{-7}g/ml zeigt bei anschließender Th 1165 a Gabe (3 x 10^{-10}g/ml) keine Wirkung auf den Muskel. Auch die zehnfache Th 1165 a Konzentration beeinflußt die Kontraktionen nicht, auch nicht nach zweimaliger Wiederholung.

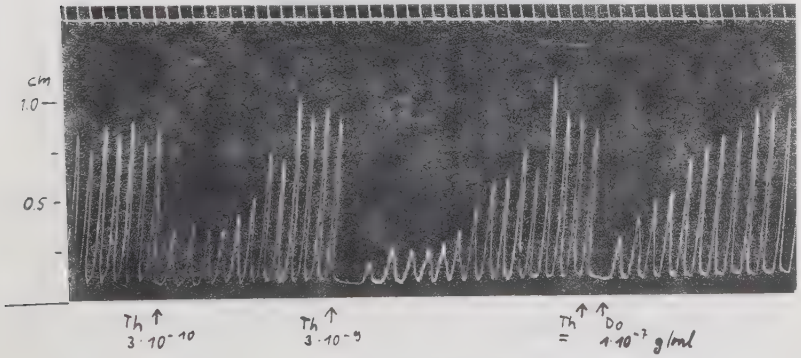


Abb. 12: Aufhebung der Muskelkontraktion nach Gabe von Th 1165 a (3 x 10^{-10} und 3 x 10^{-9}g/ml). Gabe von Th 1165 a (3 x 10^{-9}g/ml) und anschließende Dociton ^{R} Applikation (1 x 10^{-7}g/ml) zeigt einen schnelleren Anstieg der Kontraktionsstärke.

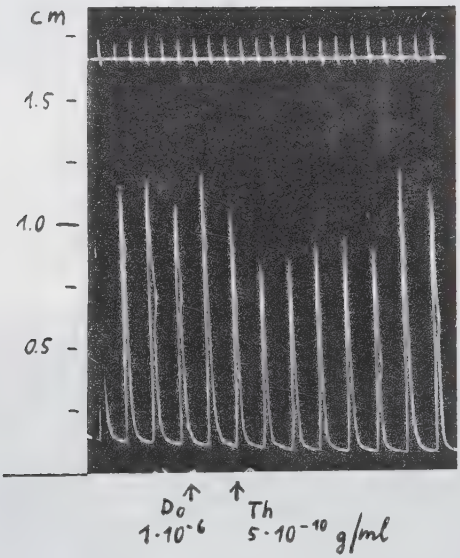


Abb. 13: Wirkung von Th 1165 a (5×10^{-10} g/ml) nach Dociton^{R} (1×10^{-6} g/ml) Vorgabe.

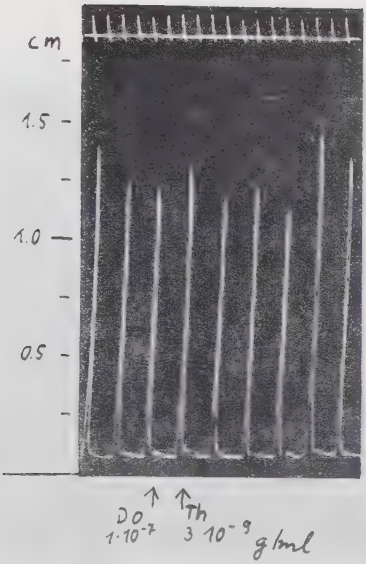


Abb. 14: Th 1165 a (3×10^{-9} g/ml) Wirkung nach Dociton® (1×10^{-7} g/ml) Vorgabe.

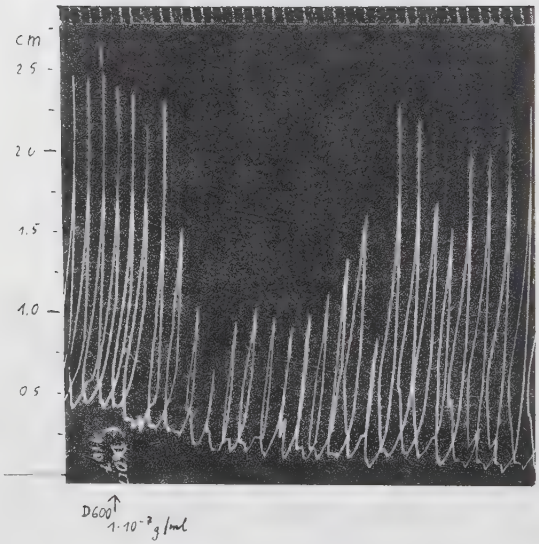


Abb. 15: Wirkung des D 600 (1 x 10^{-7} g/ml) auf die Oxytocin-Kontraktion des isolierten Ratten-Uterus.

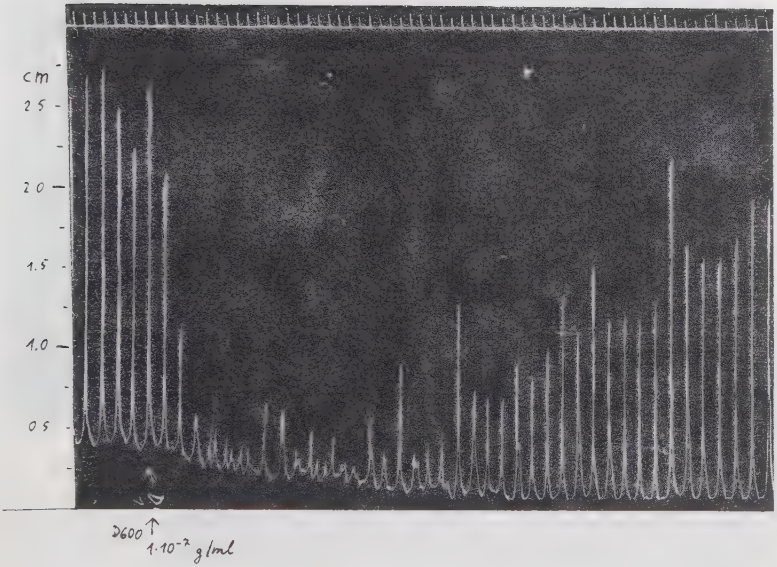


Abb. 16: Siehe Abb. 15.

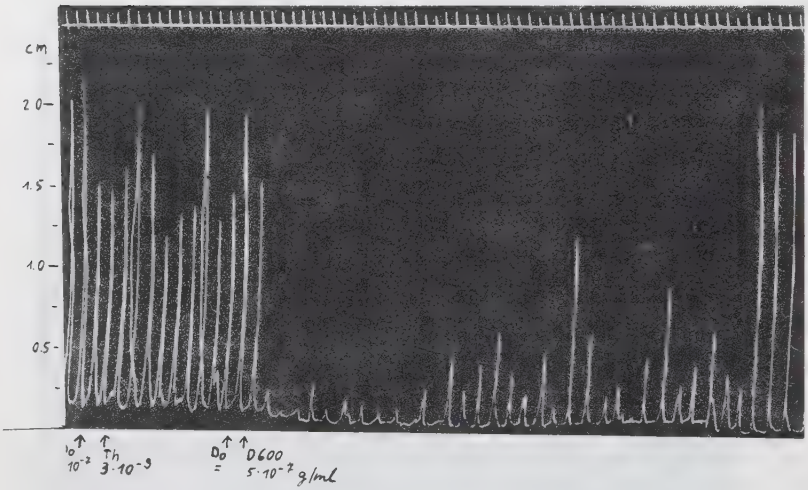


Abb. 17: Aufhebung der Th 1165 a (3×10^{-9} g/ml) Wirkung nach Dociton ^{R} Vorgabe (1×10^{-7} g/ml) und Wirkung des D 600 (5×10^{-7} g/ml) nach vorheriger Dociton ^{R} Gabe.

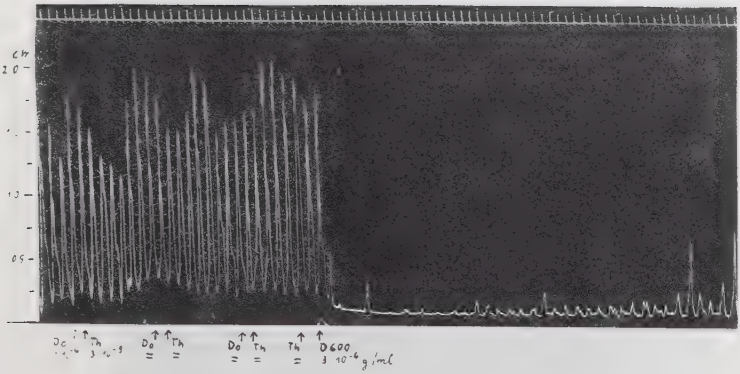


Abb. 18: Die Abbildung zeigt die gleichen Ergebnisse wie Abb. 17. Konzentrationen von Dociton ^{R}: 1 x 10^{-6} g/ml von Th 1165 a: 3 x 10^{-9} g/ml und von D 600: 3 x 10^{-6} g/ml.

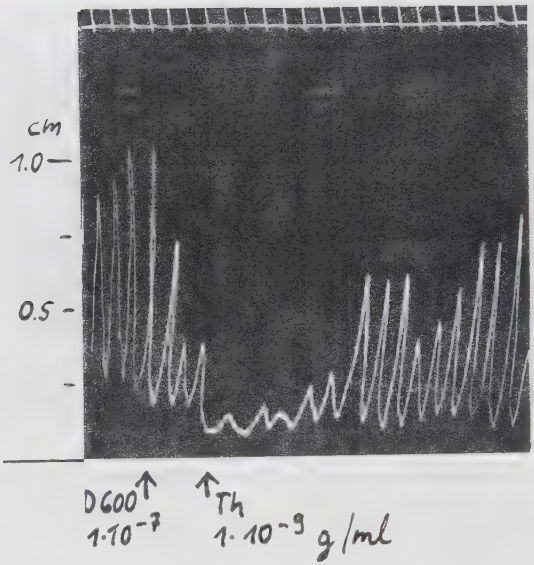


Abb. 19: Additativer Effekt von D 600 (1 x 10^{-7} g/ml) und Th 1165 a (1 x 10^{-9} g/ml).

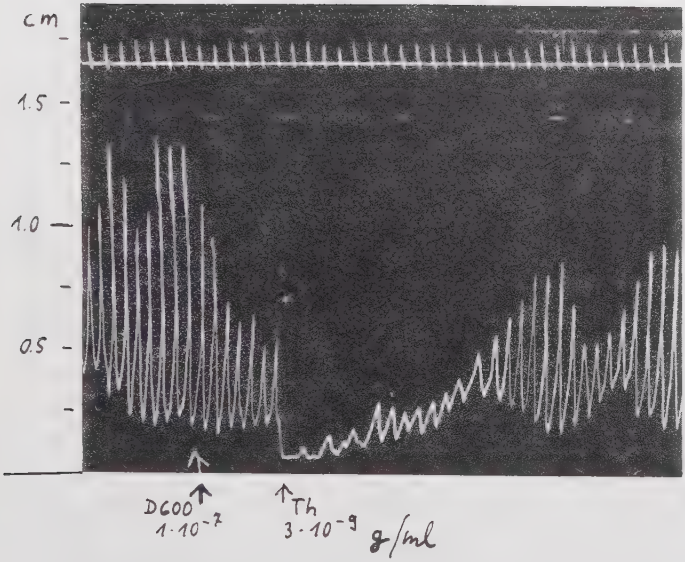


Abb. 20: Die Abbildung zeigt die gleichen Ergebnisse wie Abb. 19, bei Konzentrationen von 1 x 10^{-7} g/ml D 600 und 3 x 10^{-9} g/ml Th 1165 a.

DISKUSSION

Jahrelang wurde das Progesteron als das ideale Mittel zur Therapie einer drohenden Frühgeburt angesehen. Kaufmann (1936), Frohnwieser (1940), Wolf (1942) u.a. wollen durch Verabreichung kleiner Mengen von Progesteron die Schwangerschaft bei drohendem Abort verlängert haben. Heute ist die Progesterontherapie obsolet. Schwalm (1955) hat sich entschieden gegen die Progesterontherapie bei drohendem Abort ausgesprochen. Jaisle und Mattisek (1962) konnten an der Würzburger Frauenklinik zeigen, daß bei 31,8% mit Progesteron behandelten Patienten und 39,8% ohne Progesteron ein Abort nicht zu verhindern war.

Mosler (1963) zeigte am menschlichen Uterspräparat, daß Progesteron nur in der höchsten Konzentration eine Hemmung auf die spontane Aktivität besitzt. Niedrige Konzentration steigert die Uterusaktivität (Mosler 1963, Dietel 1967, Böhme 1970, Bengtsson 1970, Baumgarten 1970). Der Hemmeffekt von wasserlöslichen Progesteron-Präparaten wie Proluton i.v.^{R} war auf den Lösungsvermittler Äthylurethan zurückzuführen.

Von den beta-adrenergen Sympathomimetika wurde das Duvadilan^{R} als erstes Mittel zur Uterusruhigstellung in größerem Umfang verwendet.

Lish (1960) zeigte, daß das Duvadilan^{R} den Uterusmuskel von Mensch und Kaninchen in vitro und in situ bei Kaninchen, Katze und Hund unter verschiedenen physiologischen und hormonellen Bedingungen hemmt.

Nach Wolff (1968) und Hüter (1968) kann es wegen der starken cardiovaskulären Nebenwirkungen (Tachykardie und Hypotonie) und der subjektiven Beschwerden, wie innere Unruhe, Herzklopfen, Übelkeit und Erbrechen nicht effektiv genug dosiert werden. Nach Baumgarten läßt sich durch intravenöse Dauerinfusion von Duvadilan^{R} von durchschnittlich 0,5 - 1 mg/min die Wehentätigkeit über Stunden eindeutig unterdrücken. Aber schon diese Dosierung führt zur Tachykardie, die 50% und mehr der Ausgangsfrequenz beträgt. Ebenso störend setzt immer wieder unvermutet ein abrupter Blutdruckabfall ein, der bis zum schweren

Kollaps führen kann.

Der p-Oxy-Ephedrin-Abkömmling Dilatol R, von Schwalm und Mosler 1963 in die Geburtshilfe eingeführt, ist dasjenige Sympathomimetikum, das zur Zeit die meiste Verwendung zur Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt findet. Hauschild (1967) zeigte am isolierten Rattenuterus, daß die Aufhebung im Vergleich zum Isoprenalin und Bamethan, beim Nydrilin (Dilatol R) die stärkste war. Weiterhin konnte das Beta-Adrenolytikum Dociton R die Hemmwirkung des Dilatols R verhindern, so daß die Oxytocinkontraktion unverändert blieb.

Auch Fleckenstein (1969) verglich am isolierten Ratten-Uterus durch eine Reihe Pharmaka die totale Ausschaltung der Spontanaktivität. Dabei zeigte das Dilatol R in der kleinsten Dosis (1×10^{-8} g/ml) lang dauernden Effekt. Bei D 600, Isoptin R, Prenylamin, Papaverin, Veritol R, D 180, Valium R, Oktin D, D 80, und Nitroglycerin war eine stärkere Dosis in dieser Reihenfolge notwendig, um den gleichen Effekt zu erreichen.

Wolff (1968) stellte Vergleichsuntersuchungen an der kreißenden Frau mit Valium R, Psyquil R, Duvadilan R, und Dilatol R an. Dabei wurden Psyquil 30 mg und Valium R 30 mg intramuskulär, Duvadilan R 0,4 mg/min und Dilatol R 0,17 mg/min als Dauertropfinfusion dosiert. Wehenstärke und Wehenfolge wurden mit einem fixierten Tokographen registriert. Die Dilatol R-Medikation zeigte den am stärksten uterosedativen Effekt.

Hüter (1968) weist auf die Nebenwirkungen, besonders nach intravenöser Infusionstherapie, hin. Frühzeitig können subjektive, unangenehme Beschwerden wie Angst, Übelkeit und Schweißausbrüche auftreten. Es kann aber auch zur Tachykardie bis zu 140 Schlägen/min, Arrhythmien und zur Hypotension mit Werten von 90/60 mm Hg kommen.

Die Testsubstanz Th 1165 a ist ebenfalls ein Beta-Adrenergikum. Seinen kompetitiven Antagonismus zu dem bereits bekannten Beta-Rezeptorenblocker Dociton R konnten wir in unseren Versuchen zeigen. Im Vergleich zum Dilatol R hat das Th 1165 a in noch geringerer

Dosis eine ausgezeichnete Wehenhemmung. Der Effekt tritt rascher auf, ist aber auch schneller auswaschbar, als der des Dilatols R .

Mosler (1969) berichtet, daß Th 1165 a auch in der klinischen Prüfung recht gute tokolytische Wirkung in äußerst niedriger Konzentration aufweist. Innerhalb von 20 Minuten konnte durch Dauertropfinfusion mit 1 gamma/ml und Minute eine Ruhigstellung des Uterus erzielt werden. Anschließend konnte die Infusionsgeschwindigkeit auf ein Drittel reduziert werden, um die Wirkung beizubehalten. Als Sympathomimetikum kann es, besonders in höheren Dosierungen, unerwünschte Herz- und Kreislaufeffekte hervorrufen.

Olivé (1968) untersuchte Th 1165 a an 20 nicht ausgewählten Graviden. Er unterstrich die gute Wirksamkeit als Uterus-Inhibitor. Als Nebenwirkung trat am häufigsten Tachykardie auf. Bei höheren Dosen war eine Hypotension feststellbar. Auch subjektive Nebenwirkungen wie Zittern, Wärmegefühl und Herzklopfen treten auf (Exposé Boehringer). Da das Th 1165 a in äußerst geringen Konzentrationen einen Uterus-Effekt besitzt, sind die höheren Dosen meist nicht notwendig.

Einen anderen Wirkungsmechanismus als das Th 1165 a, das am Uterus über die Beta-Rezeptoren Stimulation zur Wehenhemmung führt, besitzt das D 600. Es hat auf den Uterus eine muskulotrop-relaxierende Wirkung.

Wie Fleckenstein und Mitarbeiter (1969) am isolierten Rattenuterus feststellen konnten, blockiert das D 600 durch einen spezifischen Ca-Ionen-antagonistischen Effekt die elektromechanische Koppelung an den glatten Muskelzellen, wobei schon in Konzentrationsbereichen von 1×10^{-7} g/ml die Oxytocinkontraktur aufgehoben wird. Es ist 10 -15 mal stärker wirksam als das Papaverin.

Beide Substanzen, das Th 1165 a und das D 600, wirken in sehr geringen Konzentrationen. Sie haben beide verschiedene Angriffspunkte am Uterus, und es zeigte sich, daß gleichzeitige Gabe der Präparate

eine Verstärkung ihrer Wirkungen ergibt (Mosler 1970, Oetker 1970).

In der Geburtshilfe würde dies bedeuten, daß ein Kombinationspräparat mit sehr geringer Dosis der Einzelkomponenten den gleichen Effekt am Uterus hervorrufen würde. Es wäre denkbar, daß dadurch die Nebenwirkungen auf das Herz und den Kreislauf herabgesetzt oder sogar ganz aufgehoben werden. Die kurzfristige Th 1165 a - Wirkung müßte dazu in einen Depoteffekt umgewandelt werden oder durch ein anderes lang wirksames Sympathomimetikum ersetzt werden.

Fleckenstein (1969) spricht von einer Neutralisation der unerwünschten Herz- und Kreislaufeffekte, wobei Sympathomimetika und Ca-Ionen-Antagonisten sich durch entgegengerichtete Wirkungen kompensieren. Sympathomimetika führen in höheren Dosen zu Tachykardie, Arrhythmie oder zu einer funktionellen Coronarinsuffizienz infolge des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Das D 600 kann die Effekte einer sympathischen Überstimulation dämpfen; denn es besitzt frequenz-reduzierende, antirhythmische und coronardilatatorische Wirkungen. Eine zu hohe Dosierung des D 600 senkt die Herzkraft und die Herzfrequenz. Gerade diese Nebenwirkungen können beta-rezeptorenstimulierende Sympathomimetika herabsetzen.

Fleckenstein denkt dabei an ein Kombinationspräparat mit den Einzelkomponenten D 600 und Veritol ^{R}. Er konnte beim Meerschweinchen zeigen, daß die nach einer übergroßen Dosis von Isoptin ^{R} (0,6 mg/kg) hervorgerufene akute Herzinsuffizienz, nach einer anschließenden Verabreichung von Veritol ^{R}, wieder voll behoben wurde. Um den spontantätigen, isolierten Rattenuterus zu hemmen, ist beim Veritol ^{R} allerdings eine Konzentration von 5×10^{-6} g/ml notwendig; eine im Vergleich zum Th 1165 a sehr hohe Dosis.

ZUSAMMENFASSUNG

Seit langem sucht der Geburtshelfer nach einem spezifischen Wehenhemmstoff. Progesteron, das lange zur Therapie verwendet wurde, hat sich schließlich als unwirksam erwiesen.

Es ist bekannt, daß Adrenalin unter bestimmten Voraussetzungen die Uterusaktivität hemmt. Von den Adrenalinabkömmlingen wurde als erstes Duvadilan R zur Uterusruhigstellung herangezogen. Es zeigten sich aber auf das Herz und den Kreislauf starke Nebenwirkungen.

In der Würzburger Frauenklinik wurde Dilatol R zuerst angewendet. Auf mögliche Nebenwirkungen wurde hier hingewiesen.

Unsere Versuche wurden am isolierten Rattenuterus in oxytocinhaltiger Tyrodelösung durchgeführt. Das Dilatol R zeigte in einer Konzentration von 3×10^{-8} g/ml einen guten tokolytischen Effekt.

Die Testsubstanz Th 1165 a, eine Weiterentwicklung des Alupents R, zeigte am isolierten Präparat, daß sie in noch geringerer Konzentration (1×10^{-9} g/ml) als Weheninhibitor wirksam ist. Diese Substanz ist ein beta-adrenerges Sympathomimetikum. Es war ein kompetitiver Antagonismus zum Beta-Rezeptoren Blocker Dociton R feststellbar.

Einen anderen Wirkungsmechanismus zeigte die Testsubstanz D 600, die,wie das Papaverin, direkt an der glatten Muskelzelle wirkt. Das D 600, der nächste Verwandte vom Iproveratril, wirkt über eine Blockierung der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse, spezifisch durch einen Ca-Ionen antagonistischen Effekt. Der Beta-Rezeptoren Blocker Dociton R zeigte keinen Einfluß auf die Wirkung des D 600. Ein guter inhibitorischer Effekt war bei einer Konzentration von 3×10^{-6} g/ml zu erzielen.

Die beiden Substanzen, einmal das Th 1165 a, aus der Reihe der Sympathomimetika, und zum anderen das D 600, mit muskulotrop-relaxierender Wirkung, erwiesen sich in ihren Gruppen als die noch in

geringster Dosis wirksamen Wehenhemmer.

Die Gabe von D 600, das eine Depot-Wirkung aufweist, und die zusätzliche Applikation von Th 1165 a, zeigten zusammen eine weitere Verstärkung des inhibitorischen Effektes am isolierten Rattenuterus.

Wie erwähnt, weisen beide Substanzen auch die geringsten Nebenwirkungen in jeder ihrer Gruppe auf. Sie wirken also am uterusspezifischsten.

Herrn Privatdozenten Dr. med. K. H. Mosler bin ich für zahlreiche wissenschaftliche und praktische Ratschläge zur Abfassung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. med. H. Schwalm danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie für die Übernahme des Korreferates.

LITERATURVERZEICHNIS

AHLQUIST, R.P.	A study of the adrenergic receptors. Amer. J. Physiol. 153, 596 (1948)
BAUMGARTEN, K.	Über die Inhibition der Uterusmotilität am graviden Organ. Wiener Klin. Wschr. 80. Jahrg. 29/30, 567-573 (1968)
BERGER, M.	Untersuchungen über die medikamentöse Relaxation des menschlichen Uterus. Fortschritte der Gynäkologie u. Geburtshilfe 16, 3-39 (1963)
BISHOP, E.H., T.B. WOUTERESZ	Arrest of premature labor. J. Amer. med. Ass. 178, 812 (1961)
BOEHRINGER SOHN (Dr. ENGELHARDT)	Pharmakologie des sympathomimetischen Broncholytikums Th 1165 a.
BOEHRINGER SOHN (Dr. Li.)	Th 1165 a Exposé Zwischenergebnisse der klinischen Prüfung.
BÖHME, K.-D.	Über die Dosiswirkungsbeziehung von Progesteron an der Eikammer des Rattenuterus. Inaugural Dissertation Uni.-Fr.-Klinik Würzburg (1970)
BRAVO, A.A., J.A. SERENO HIDALGO, L.N. GUERRA, A.A. SERANO, A.E. ARENAS	The action of Isoxsuprine Hydrochloride on the uterine contractility. Mexiko D.F. (1961)

BRUGGER, A.J. und J.A. SALVA — Estudio des antagonismo entre la oxitocina y el Th 1165 a en el útero aislado de rata. Revist Española de Fisilogica 24, Nr. 3 121-126 (1968)

CRETIUS, K., K. ZIMMERMANN und K. STANDIENDA — Zur uterusruhigstellenden Wirkung der Oxy-Ephedrin-Abkömmlinge Nylidrin und Isoxsuprin. Geburtsh. Frauenheilk. 27 (1967) 800

DAVIS, M.E., E.J. PLOTZ, F. LUPU, P.M. EJARQUE — The Metabolism of Progesteron and its Related Compounds in Human Pregnancy. Fertil. Steril. 11, 1-18 (1960)

DIAMOND, J. and T.M. BRODY — Effect of Catecholamines on smooth muscle motility and Phosphorylase activity. J. Pharmacol. exp. Ther. 152, 202-211 (1966)

DIETEL, K.G. — Über den Einfluß des Progesterons auf die Leistung u. elektrische Aktivität des Rattenuterus. Inaugural Dissertation Uni.-Fr.-Klinik Würzburg (1967)

FLECKENSTEIN, A., H. TRITTHART, B. FLECKENSTEIN, A. HERBST, und G. GRÜN — Eine Gruppe kompetitiver Ca^{++}-Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin) mit starken Hemmeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmblüter-Myokard. Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, 25 (1969)

FLECKENSTEIN, A., Koronardilatator mit vielen Eigenschaften. Praxis Kurier 50, 2 (1969) (In ´ 1. Isoptin-Symposion Moskau Nov. 1969)

FLECKENSTEIN, A. und G. GRÜN Uterus-Relaxation infolge Blockierung der elektro-mechanischen Koppelungsprozesse durch neue hochaktive Ca^{++}-Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin). Versuche am isolierten Uterus virgineller Ratten. Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, 26 (1969)

FLECKENSTEIN, A., H. KAMMER-MEIER, H. J. DÖRING und H. J. FREUND Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Coronardilatatoren mit gleichzeitig Sauerstoff einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. Z. Kreisl.-Forsch. 56, 716-744, 839-858 (1967)

FROHNWIESER, C. Grundsätzliches zur hormonalen Behandlung der habituellen und drohenden Frühgeburt. Münchener Med. Wschr. S. 29 (1940)

GERSMEYER, E. F. und H. SPITZBARTH Beta-Rezeptorenblockade in klinischer Pharmakologie und Therapie. Die Med. Welt 18, 764-780 (1967)

GRÜN, G., A. FLECKENSTEIN und H. TRITTHART
Elektro-mechanische Entkoppelung durch muskulotrope Relaxatien an der Uterusmuskulatur.
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakol. 264, 239 (1969)

HAAS, H. und E. BUSCH
Vergleichende Untersuchungen der Wirkung von alpha-Isopropyl-alpha-((N-methyl-N-homoveratryl)-gamma-aminopropyl)-3,4-dimethoxyphenylacetonitril, seiner Derivate sowie einiger anderer Coronardilatatoren und beta-Receptor-affiner Substanzen.
Arzneimittelforsch. 17, 257-272 (1967)

HAAS, H. und E. BUSCH
Antiarhythmische Wirkungen von Verapamil und seiner Derivate im Vergleich zu Propranolol, Pronetanol, Chinidin, Procainamid und Ajmalin.
Arzneimittelforsch. 18, 401-407 (1968)

HAUSCHILD, F. und D. MODERSOHN
Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussung der Oxytocinwirkung am Uterus.
Acta biol. med. german. 18, 725-732 (1967)

HENDRICKS, C.H., CIBILS, L.A., POSE, S.V. and ESKES, T.K.A.B.
The pharmacologic control of excessive uterine activity with Isoxsuprine.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1961, 82/5 (1064 - 1078)

HÜTER, J.
Situationsgerechte Toko- und Tonolyse in der Geburtshilfe.
Med. Welt 19, 2023-2032 (1968)

JAISLE, F. und N. MATISSEK
Progesteronbehandlung bei drohendem Abort.
Med. Klin. 57, 1224 (1962)

KAUFMANN, C.
Über den therapeutischen Wert der weiblichen Keimdrüsenhormone.
Klin. Wschr. 25, 881 - 884 (1936)

KARGES, O.
Beta-Rezeptorenblocker bei Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen.
Med. Klin. 28, 1280-1285 (1969)

KEPP, R. und C.-H. WOLFF
Die medikamentöse Behandlung der drohenden Fehl- und Frühgeburt.
Die ärztl. Fortb. 17, 300-302 (1967)

KNOLL AG
Klinische Forschung
Exposé zur klinischen Prüfung des Versuchspräparates Nr. 536 (D 600)

LISH, P.M., J.W. HILLGARD and K.W. DUNGAN
The uterine relaxant prosperties of Isoxsuprine.
I. Pharmak. exp. Ther. 129, 438-444 (1960)

LYDTIN, H.
Beta-Rezeptorenblocker und Anästhesie.
Die Med. Welt 20, 1889-1894 (1969)

MOSLER, K. H. und H. SCHWALM — Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus. Zbl. Gynäk. 87 (1963) 603

MOSLER, K. H. — Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus. Symposium in Bern 1963. Bibl. gynaec. Fasc. 30, 95 - 100 (S. Karger, Basel/New York 1964)

MOSLER, K. H. — Tocolysis Uterine Contractility, Symposium in Würzburg 1964. Bibl. gynaec. Fasc. 42, pp 198-216 (S. Karger, Basel/New York 1966)

MOSLER, K. H. — Klinisch-pharmakologische Untersuchungen zur Uterusdynamik. Arzneimittelforsch. 19, 810-813 (1969)

MOSLER, K. H. — Probleme der Wehenhemmung durch Pharmaka. Med. Klin. 4, 133-139 (1969)

MOSLER, K. H. — Pharmacology of Uterine Inhibition. In "Utero-inhibitory drugs and their effects on mother, fetus and newborn." Punta del Este (Uruguay 1970) (Im Druck)

MOSLER, K. H. — Potenzierung der Uterushemmung β-adrenerger Sympathomimetika durch neue cardioprotektive Substanzen. In "Methode der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterusrelaxation." Internationales Symposion Bad Aachen 1970 (Im Druck)

OETKER, U. — Experimentelle Versuche an Ratten mit der Substanz D 600. Inaugural Dissertation Uni.-Fr.-Klinik Würzburg (1970) (in Vorbereitung)

OLIVE, O. G., J. ESTEBAN-ALTIRRIBA, I. GOMEZ, V. MAIQUES y T. SANCHES-BARRADO — Estudo de la accion utero-inhibidora de un nuevo Beta-Adrenergico (Derivado dela Orciprenalida) en clinica obstetrica. Acta Genecologica Madrid Mai 1968

PEARLMAN, W. H. — Circulation Steroid Hormone Levels in Relation to Steroid Hormone Production. Ciba Foundation, Coll. Endocrin. 11, 233 (1957)

SCHWALM, H. — Praenatale Vorsorge für Mutter und Kind. Med. Welt 1171 (1961)

SCHWALM, H. — Gynäkologie und Geburtshilfe in der Allgemeinpraxis. Klinik der Gegenwart VII, 563 (1958) München-Berlin

SCHWALM, H. und K. H. MOSLER — Zur Frage der Progesteron-Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit. Zbl. Gynäk. 87, 596-602 (1965)

WESTPHAL, U. — Interaction between Hydrocortisone-4-C^{14} or Progesterone-4-C^{14} and Serum Albumin as demonstrated by Ultracentrifugation and Electrophoresis. Endocrinology 57, 456 (1955)

WILLEMS, J. C. and A. C. DE SCHAEPDRYVER — Adrenergic Receptors in the Oestradiol and Allyl-Oestrenol dominated rabbit uterus. Arch. int. Pharmacodyn. 2, 269-274 (1966)

WOLF, W. — Die Behandlung der drohenden Fehl- und Frühgeburt durch intravenöse Injektion von Progesteron. Münch. med. Wschr. 89, 914 (1942)

WOLFF, C.-H. — Die medikamentöse Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit. Z. Geburtsh. Gynäk. 167, 68 (1967)

WOLFF, C.-H. — Die Sedation des irritierten Myometrium. Das ärztliche Gespräch 10, Tropon (1968)

LEBENSLAUF

Am 17. 4. 1942 wurde ich als zweites Kind des Apothekers Hans Schörner und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Grönda, in Danzig geboren. Nach der Flucht wohnten wir bis 1954 in Heide/Holstein, wo ich von 1949 - 1953 die Volksschule und danach bis Mitte Quinta das Heider Gymnasium besuchte. Von 1954 - 1957 lebten wir in Meldorf (Holstein), wo ich bis zur Unterprima die Meldorfer Gelehrtenschule besuchte. Im Herbst 1957 zogen wir nach St. Michaelisdonn (Dithmarschen). 1961 wurde ich auf das Marner Gymnasium umgeschult und habe dort im Februar 1963 das Abitur bestanden.

Am 1. April 1963 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen und bin von dort im März 1965 als Fähnrich der Reserve entlassen worden.

Seit dem Sommersemester 1965 studierte ich an der Universität Kiel und bestand dort nach dem Sommersemester 1967 mein Physikum. Vom Wintersemester 1967/68 studiere ich an der Universität in Würzburg.

Im Dezember 1970 habe ich das Studium mit der ärztlichen Prüfung abgeschlossen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hans-Dieter Schörner

Heinz-Dieter Curtius
GRAPHIKER

GRAPHISCHES - UND WISSENSCHAFTLICH
TECHNISCHES ATELIER

87 WÜRZBURG, SCHIESTLSTR. 5 · TEL. 22219 + 52224

Heinz-Dieter Curtius
GRAPHIKER

GRAPHISCHES - UND WISSENSCHAFTLICH
TECHNISCHES ATELIER

87 WÜRZBURG, SCHIESTLSTR. 5 · TEL. 22219 + 52224